

博士論文要旨

医薬品・機能性食品添加物分離精製用合成吸着剤および 新規分離精製方法の開発に関する研究

足立 正

合成品、天然由来品を問わず医薬品や機能性食品添加物の分離精製工程において、吸脱着やクロマトグラフィーは極めて重要な工程の一つである。これらの工程で 사용되는分離剤の一つが合成吸着剤である。著者は三菱化成工業株式会社（当時）入社以来、一貫して新規合成吸着剤の開発と合成吸着剤による新規分離方法の開発研究に従事し、以下に要約する4種の学術的かつ実用的な成果を挙げた。

1. 複数の工業用合成吸着剤を用いて、分子量の異なる様々な医薬品や機能性食品添加物の平衡吸着量を測定した。得られた平衡吸着量と合成吸着剤の細孔構造との相関を検証し、吸着量の最大化には吸着対象化合物の分子量と合成吸着剤の細孔径とのバランスが重要であることを明確化した。
2. 工業用合成吸着剤は、逆相系での吸脱着工程やクロマトグラフィー工程に多用されているが、順相系移動相の適用検討を実施し、合成吸着剤でも脂溶性医薬品や機能性食品添加物の分離精製が可能であることを明確にした。
3. 医薬品や機能性食品添加物の分離精製要求水準の高度化への対応として、合成吸着剤のクロマトグラフィー分離挙動の特性化を行い、化合物中に存在する炭素-炭素不飽和結合に対する強い相互作用に基づく特徴的な分離挙動を示すことを明らかにした。

4. 医薬品や機能性食品添加物の分離精製要求水準の高度化に対応すべく、工業用合成吸着剤の粒子径範囲である $100\mu\text{m}$ ~ $500\mu\text{m}$ より小粒子径の合成吸着剤を開発した。粒子径 $20\mu\text{m}$ および $30\mu\text{m}$ のポリスチレン系合成吸着剤を商品化するとともに、粒子径 $30\mu\text{m}$ のポリメタクリル酸エステル系合成吸着剤を商品化した。また、各粒子径の合成吸着剤の分離性を評価した。小粒子径合成吸着剤が充填された HPLC カラムを用いて目的化合物の分離精製条件を最適化したところ、粒子径の大きな合成吸着剤を用いた効率的な分取精製プロセスの構築が可能であることを示した。

以上著者は、新規合成吸着剤の開発・商品化とともに、合成吸着剤を利用した様々な新規分離法を開発した。これらの合成吸着剤や分離法の適用により、医薬品や機能性食品添加物の精製効率の向上と工業化への寄与が期待される。

論文目録

主論文

1 題名 「医薬品・機能性食品添加物分離精製用合成吸着剤および新規分離精製方法の開発に関する研究」

第1章 緒論

第2章 工業用合成吸着剤の特性解析

第1節 研究の背景

第2節 合成吸着剤の基礎特性の測定

第3節 合成吸着剤の被吸着物質に対する平衡吸着量の測定

第4節 合成吸着剤の化学的および物理的特性と平衡吸着量との相関

第5節 合成吸着剤の物理的特性と動的吸着挙動との相関

第3章 工業用合成吸着剤の順相系分離プロセスへの適用

第1節 研究の背景

第2節 合成吸着剤の順相系移動相における保持挙動

第3節 不飽和脂肪酸の分離精製

第4節 生薬系化合物の分離精製

第5節 トコフェロールおよびトコトリエノールの分離精製

第6節 コエンザイム Q10 の分離精製

第7節 カプサイシノイド化合物の分離精製

第8節 アスタキサンチンの分離精製

第4章 合成吸着剤のクロマトグラフィー分離挙動の特性化

第1節 研究の背景

第2節 低分子化合物の保持挙動

第3節 トコフェロールおよびトコトリエノールの分離挙動

第4節 ステロイド系化合物の分離挙動

第5節 ポリエン系抗生物質の分離挙動

第5章 医薬品・機能性食品添加物の高度精製用合成吸着剤の開発

第1節 研究の背景

第2節 小粒径合成吸着剤の開発

第3節 小粒径合成吸着剤の分離性能検証

第6章 結論

2 主論文の基礎となる公表論文

- 1) Adachi T., Ando S., Watanabe J., Characterization of synthetic adsorbents with fine particle sizes for preparative-scale chromatographic separation, *Journal of Chromatography A*, 944, 41–59 (2002).
- 2) Adachi T., Isobe E., Use of synthetic adsorbents in preparative normal-phase liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 989, 19–29 (2003).
- 3) Adachi T., Isobe E., Fundamental characteristics of synthetic adsorbents intended for industrial chromatographic separations, *Journal of Chromatography A*, 1036, 33–44 (2004).

参 考 論 文

- 1) Adachi T., Takayanagi H., Sharpe A. D., Ion-exchange high-performance liquid chromatographic separation of protein variants and isoforms on MCI GEL ProtEx stationary phases, *Journal of Chromatography A*, 763, 57–63 (1997).
- 2) 足立 正, ペプチド医薬品のクロマトグラフィー分離精製プロセス検討, ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術 (ISBN978-4-86104-687-2 C3047), 技術情報協会, 526-531 (2017).

平成 30 年 9 月 25 日

学位授与申請者

氏 名 足立 正

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	足立 正 (愛知県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 8 1 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 9 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	医薬品・機能性食品添加物分離精製用合成吸着剤および新規分離精製方法の開発に関する研究
論文審査委員	(主査) 大山 雅義
	(副査) 近藤 伸一
	(副査) 江坂 幸宏

本論文は、合成吸着剤の物性と被分離化合物との相互作用を解析し、その適用範囲の拡大および適用条件の最適化に関する研究成果を纏めたものである。従来医薬品等の製造プロセスに順相系分離法が適用されることは少なかったため、著者は HPLC 用ポリメタクリル酸エステル系合成吸着剤 CHP2MG（粒子径 10 μm ）を用いた検討を行い、不飽和脂肪酸、トコトリエノール類、コエンザイム Q10 等の極めて脂溶性の高い物質や生薬成分であるシザンドリンを分離分析することに成功した。アミドまたはエステル結合の差異を利用した分離が可能であることもカプサイシン類の分離結果から示唆された。また、合成吸着剤の酸塩基に対する安定性を活かし、けん化したヘマトコッカス藻類抽出物から後処理なしに、アスタキサンチンの分離とアルカリの除去を達成した。さらに、LSER 法による解析から、ポリスチレン系・ポリメタクリル酸エステル系合成吸着剤の吸着力は、素材樹脂と被験物質の π 電子および n 電子の相互作用により推察できることを明らかにした。加えて、新たに精密分離用の粒子系 20~30 μm となる CHP55A 等を開発し、大豆イソフラボンや茶カテキンの精密分離に適用できることを実証した。以上、本研究は医薬品成分等の分離精製工程の発展に寄与するものであり、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。